Lane Medical Library

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. M. Borst)

Über ein Mischkarzinom der Mamma

(Ein Beitrag zur Frage heterologer Karzinome)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und der Hohen medizinischen Fakultät
der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität
in München

vorgelegt von

Hans Bollinger
aus Ulm a. Donau.

1935

Druck der Ulmer Zeitung A.-G., Ulm an der Donau

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. M. Borst)

Über ein Mischkarzinom der Mamma

(Ein Beitrag zur Frage heterologer Karzinome)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und der Hohen medizinischen Fakultät
der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität
in München

vorgelegt von

Hans Bollinger
aus Ulm a. Donau.

1935

Druck der Ulmer Zeitung A.-G., Ulm an der Donau

Meinen lieben Eltern

Ueber ein Mischkarzinom der Mamma.

(Ein Beitrag zur Frage heterologer Karzinome.)

Primäre Plattenepithelkrebse, die in einem Organ entstehen, in dem sich normalerweise keine Plattenepithelzellen finden, sind in der Literatur häufig beschrieben worden. Am häufigsten sind derartige „heterologe Kankroide" beobachtet worden im Uterus, in den Lungen, Bronchien und in der Gallenblase; sie kommen ferner vor in den abführenden Harnwegen, im Pankreas und in der Schilddrüse, während sie im Magen-Darmkanal seltener sind. Wenig zu finden sind sie auch in der Brustdrüse. Sie machen hier nur ungefähr 0,7% aller Mammatumoren aus. Diese Seltenheit der Plattenepithelkarzinome ist nach Dietrich und Frangenheim merkwürdig, weil unter verschiedenen pathologischen Bedingungen, z. B. in Fibroadenomen, bei der Fibromatose offenbar eine Umwandlung des Milchgangsepithels in Plattenepithel vorkommt. Bei Tieren scheint die Neigung der Brustdrüse zur Bildung von verhornendem Plattenepithel noch größer zu sein. Noch seltener sind in der Mamma die Adenokankroide. Es sind bisher nur 3 Fälle davon beschrieben worden und zwar von Calderera, P. W. Loeb und Kürsteiner. Da unser später näher zu beschreibender Fall in enger Beziehung zu dieser Tumorart steht, werden sich die weiteren Ausführungen in der Hauptsache auf diese beziehen.

Wir verstehen unter Adenokankroiden nach Herxheimer, der diese Bezeichnung im Jahre 1907 in die Medizin einführte, Tumoren, in denen dem Mutterboden homologes Gewebe in Form von Zylinder- bzw. Drüsenzellen und heterologes Gewebe in Form von Plattenepithelzellen z. T. mit echter Verhornung in atypischer Wucherung zu finden sind, oder kürzer Krebse, welche außer Drüsen auch noch Faser- und Hornepithelmassen liefern, wobei vielfache gegenseitige Uebergänge dieser Epithelarten nachzuweisen sind. (Borst.)

Das eigenartige Bild eines Adenokankroids kann nun auf zweierlei Weise zustande kommen. Einmal dadurch, daß zwei verschiedene, von verschiedenen Mutterböden herzuleitende Karzinome, ein

Drüsenzellenkarzinom und ein Plattenepithelkarzinom, ineinanderwachsen, und nun den Eindruck erwecken, als ob ein Karzinom aus zwei Epithelarten bestände. Diese Vermischungsgeschwülste werden heute nicht mehr für echte Adenokankroide gehalten. Robert Meyer schlug dafür die Bezeichnung „Kollisionstumoren" vor und Nochimowski die Bezeichnung „sekundäre Adenokankroide", weil in diesen Fällen das Bild eines Adenokankroids erst sekundär durch das Zusammenwachsen verschiedener Tumoren entstanden ist.

Im Gegensatz dazu ist es denkbar, daß es sich um eine Geschwulst einheitlicher Entstehung mit diesen beiden Krebstypen als Bestandteilen handelt. Das entspräche dem, was Robert Meyer als „Kombinationstumoren" bezeichnet.

Nochimowski hielt sich die Bezeichnung „echte primäre Adenokankroide" für einheitlich entstandene Tumoren mit allen Anzeichen des gleichzeitigen Hervorgehens beider Epithelarten aus einer Zelle vor.

Bevor wir auf unseren Fall näher eingehen, wollen wir kurz die drei bisher veröffentlichten Fälle von Adenokankroiden in der Mamma besprechen:

Calderara berichtet über einen Brustkrebs, an dem makroskopisch nichts Auffälliges zu erkennen war. Mikroskopisch fanden sich Alveolen und Stränge von zylindrischen und kubischen Epithelzellen, teils mit, teils ohne Lumenbildung. Daneben Zellnester von Plattenepithelzellen mit beginnender Verhornung. Zwischen beiden Zellarten waren alle möglichen Uebergänge zu finden.

P. W. Loeb beschrieb einen Fall, der in der Hauptsache ein für die Mamma typisches Adenokarzinom mit großen hohen Zylinderzellen aufwies. In innigstem Zusammenhang damit traten nun neuartige Zellen auf, die sich von den Drüsenzellen durch die Größe, die polygonale Anordnung ohne Lumenbildung und durch das Auftreten großer, blasser, absterbender Zellen unterschieden. Letztere faßte Loeb als Vorstufe einer unregelmäßigen Hornbildung auf.

Kürsteiner fand in der Brustdrüse ein Adenom mit z. T. verhorntem Plattenepithel.

In unserem Fall handelt es sich nun um ein Gewebsstück aus einer wegen Karzinom amputierten Mamma, das von einem auswärtigen Kollegen an das Münchner Pathologische Institut als Brustkrebs mit Zerfallshöhle zusammen mit einer Achsellymphdrüse zur histologischen Untersuchung eingesandt worden war.

Von der Krankengeschichte der Patientin A. K. war Folgendes in Erfahrung zu bringen:

Bei der in den mittleren Jahren stehenden Frau entwickelte sich während der letzten Schwangerschaft in der linken Brust ein derber Knoten, der sich zuerst langsam, ein halbes Jahr nach der glatt verlaufenen Entbindung aber plötzlich rasch vergrößerte. Es wurde

daraufhin die Mamma amputiert und die Achselhöhle ausgeräumt. Auf Röntgenaufnahmen des Beckens, die wegen ständiger Klagen über ischiasartige Schmerzen gemacht wurden, fanden sich bereits zahlreiche Metastasen in beiden Sitz- und Schambeinen.

Ueber das weitere Schicksal der Patientin war leider nichts mehr zu erfahren.

Bei der makroskopischen Betrachtung des Gewebsstückes zeigt sich auf dem Schnitt ein flacher etwa zweimarkstückgroßer Herd von 1 cm Dicke, weißlich-grauer Farbe und derber Konsistenz, der ohne scharfe Abgrenzung in seine Umgebung übergeht. Am Rande dieses sofort als Tumor erkennbaren Gewebes ist nun eine gut haselnußgroße Zyste vorhanden, die nach der Angabe des Operateurs drei Zentimeter von der Mammille entfernt war. Tumor und Zyste sind überall von Fettgewebe umgeben. Eine Verbindung mit der Haut besteht nirgends. Das Innere der Zyste ist mit zottigen, papillären, spitzen Erhebungen bedeckt, die sich derb anfühlen und ein zerklüftetes rissiges Aussehen haben. Von dem Zysteninhalt ist nichts mehr erhalten.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt folgenden Befund: Von eigentlichem Mammagewebe ist nichts mehr zu erkennen. An mehreren Stellen, besonders in der Peripherie, sind einige z. T. zystisch erweiterte Ausführungsgänge zu sehen, von denen manche normale Epithelauskleidung, eosinrotes Sekret und abgestoßene Epithelien enthalten. Bei anderen ist das Epithel bis zu mehreren Zellagen gewuchert. Die Epithelzellen sind polymorph, sehr unregelmäßig, mit runden dunklen Kernen. Ihr Protoplasma ist oft hell und vakuolig. Die Membrana propria ist auch bei diesen erhalten, manchmal sogar verdickt. In der Umgebung dieser veränderten Milchgänge sind oft reichliche Ansammlungen von Lymphozyten und vereinzelt Plasmazellen zu finden, wie auch sonst an vielen Stellen diese Zeichen einer Entzündung festzustellen sind.

Es sind in dem Präparat deutlich zweierlei Arten von Epithelgewebe zu unterscheiden. In der Zystenwand sehen wir ein Plattenepithel mit Zeichen starker Verhornung, so daß hier der Eindruck eines Kankroids sofort vorherrscht. Es bildet einen breiten, manchmal wieder schmäler werdenden Saum von regelmäßig geschichtetem Plattenepithel, das gegen das Innere der Zyste zu einen papillären Aufbau zeigt und mit Hornmassen bedeckt ist. Von hier strahlen breite Zapfen und Stränge aus, an denen man ein Stratum germinativum, stellenweise mit zylindrischen Basalzellen, und ein Stratum corneum erkennen kann. Im Inneren der Zapfen sieht man des öfteren geschichtete Kugeln von verhornendem Plattenepithel. Daneben findet man große Zellnester von rundlicher oder vieleckiger Gestalt mit mehrschichtigen, außen zylindrischen, in der Mitte polygonalen bis platten Epithelzellen. Letztere sind am größ-

ten; ihr Protoplasma enthält Vakuolen, die Kerne sind groß und blaß, unregelmäßig in Form und Größe. Im Zentrum sind die Zellen lamellär angeordnet, ihre Kerne sind kleiner. Häufig liegen in der Mitte dieser Zellhaufen Hornklumpen, zuweilen mit perlartiger Schichtung. Dazwischen finden sich bald breitere, bald schmälere Streifen und Stränge eines derbfaserigen, kernarmen Bindegewebes, in dem nur wenige Lymphozyten liegen.

Auf der anderen Seite des Präparats sind ausgedehnte Teile eines soliden Karzinoms zu sehen mit kubischen, in der Größe stark wechselnden Epithelzellen. Die Zellkerne sind teils groß, dunkel gefärbt, rundlich bis länglich oval mit deutlicher Kernstruktur, teils befinden sie sich in Zerfall und Auflösung. Ueberall sind oft sehr atypische Mitosen zu sehen. Die Zellgrenzen sind meist deutlich, das Protoplasma ist blaß und zeigt öfters Vakuolen. Die Zellen durchsetzen in langen, gewundenen, oft untereinander anastomosierenden, soliden Strängen und Zügen das Bindegewebe, manchmal noch einschichtig, meist aber mehrschichtig. An einigen Stellen sieht man deutliche und weniger deutliche Drüsenformationen, manchmal mit ausgesprochener Lumenbildung. Zwischen den soliden Strängen zieht reichlich neugebildetes Bindegewebe, das an zahlreichen Stellen die Zellstränge an Ausdehnung bedeutend überwiegt und eine scirrhöse Beschaffenheit des Tumors hervorruft. In anderen Bezirken wieder ist das Bindegewebe bis auf schmale, netzförmig verzweigte Septen verdünnt, die zwischen sich die Nester und Stränge der soliden Zellen fassen, so daß im gleichen Bild häufig bindegewebsreiche und bindegewebsarme Abschnitte miteinander wechseln.

Im Ganzen sind die beiden Arten von Epithelgewebe durch schmales Bindegewebe ziemlich voneinander getrennt. In einigen Grenzbezirken gehen sie aber ineinander über. Diese Stellen, wo Plattenepithelzellen direkt mit den Zellen des soliden Karzinoms zusammentreffen, bieten nun einen besonderen Anblick dar. Betrachtet man solche Stellen mit der starken Vergrößerung, so zeigt sich eine innige Vermischung beider Epithelgewebskomponenten. Dabei treten Zellformen auf, die weder als typische Plattenepithelien, noch als Zylinderzellen angesprochen werden können. Diese uncharakteristischen Zellen sind nun nicht nur in den Grenzbezirken, sondern auch in vereinzelten Stellen des Karzinoma solidum vorhanden. Hier gibt das kubische Epithel seine Form auf und geht in einen ganz anderen mehr platten Zelltyp über. Das Protoplasma dieser polygonalen, platteren Zellen ist heller gefärbt, oft ganz blaß, oft mit noch großem, schön gefärbten, dunklen Kern, der fast die ganze Zelle einnimmt. Andere Kerne wieder sind im Verhältnis zur ganzen Zelle kleiner und ärmer an Chromatin. Die Zellen liegen in mehreren Schichten zusammen, und bilden solide Stränge und

Platten. Obwohl Zeichen von Verhornung in diesen Zellhaufen nirgends mit Sicherheit festzustellen sind, hat man doch durchaus den Eindruck, daß es sich um Plattenepithelien handelt.

In der Hauptsache sieht man also nur selten diese Bilder inniger Kombination beider Epithelarten, die durch den festen Zusammenhang deutlich als direkt auseinander hervorgegangen imponieren. Daneben ist der grundverschiedene Zelltyp der beiden Epithelarten in großer Ausdehnung deutlich ausgeprägt.

In der Achsellymphdrüse sind nur noch geringe Reste von lymphatischem Gewebe zu finden, zum großen Teil aber dichte, solide Stränge von Epithelzellen, die hier zu ausgesprochener Drüsenbildung neigen. Es sind nur feine Bindegewebsstränge dazwischen gelagert. Die Gestalt der Zellen ist hier viel unregelmäßiger und polymorpher als in der Muttergeschwulst. Man sieht kubische Zellen von wechselnder Größe mit großen, häufig in Teilung oder Zerfall befindlichen Kernen, die an anderen Stellen sich länglich ausziehen und plattere Form annehmen. Hier ist manchmal eine wirbelförmige Schichtung angedeutet. Im Van Gieson-Präparat sind diese Stellen gelblicher gefärbt. Deutliche Verhornung ist nirgends feststellbar.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei dem vorliegenden Mammatumor außerordentlich wechselnde Bilder zu sehen sind. Auf der einen Seite zeigt die Geschwulst typische Strukturen eines ziemlich regelmäßig gebauten Kankroids; auf der anderen Seite aber geht dieses in ausgedehnten Teilen über in ein Karzinoma solidum, das an manchen Stellen Lumenbildungen aufweist. An den Uebergangsstellen und stellenweise in dem soliden Karzinom treten nun indifferente Zellen auf, die in Haufen von großen, hellen, vakuoligen Zellen übergehen. Die Letzteren sind, wenn sie auch keine Verhornung zeigen, als Plattenepithelien anzusehen. In der Drüse sind Stränge von sehr undifferenzierten Zellen zu sehen, die teils ausgesprochene Lumenbildung, teils angedeutete Uebergänge in plattenepithelähnliche Zellen zeigen.

Da es sich in unserem Fall um Operationsmaterial handelt, dem große Mängel wie ungenügende Untersuchungsmöglichkeit, fehlende Angabe über das Alter, frühere Geburten und Stillzeiten, vorausgegangene Entzündungen der Mamma usw. anhaften, kann zu vielen Fragen nicht Stellung genommen werden.

Es liegt nun sehr nahe, die Frage aufzuwerfen, ob es sich hier nicht um zwei verschiedene, also primär multiple Tumoren getrennter Herkunft handeln könnte, die zufällig oder durch den gleichen Faktor hervorgerufen gleichzeitig entstanden wären und sich dann beim Durcheinanderwachsen nach Art eines Kollisionsgewächses beeinflußt hätten (Doppelkrebs). Bei flüchtiger Betrachtung kann man diese Möglichkeit für wahrscheinlich halten. Die einzel-

nen Tumoren entsprechen zudem dem grobanatomischen und mikroskopischen Aufbau der bekannten primären Krebse der Mamma. Es ist denkbar, daß der Plattenepithelkrebs von der mit Plattenepithel ausgekleideten Zyste ausging. Diese ist entweder als traumatische Epithelzyste oder als Epidermoidzyste anzusehen. Außerdem muß man auch an eine Retentionszyste eines Milchganges (Kaufmann) oder an Mastitis zystika chronica denken.

Der solide Krebs gehört zu den häufigsten Krebsen der Brustdrüse. Sein Auftreten bietet hinsichtlich der Erklärung seiner Entstehung keine Schwierigkeiten.

Gemeinsame prädisponierende Momente könnten in der Gravidität und Laktation gesehen werden, die als auslösende Faktoren des Krebswachstums häufig eine Rolle spielen.

Eine Krebsart oder gar beide als Metastasen eines entfernt sitzenden Tumors aufzufassen, glauben wir ablehnen zu dürfen. Man kann hier die schon von Virchow betonte Erfahrungstatsache heranziehen, daß diejenigen Organe, die häufig primär an Geschwülsten erkranken, selten der Sitz von sekundären Tumoren sind.

Schließlich wäre eine weitere Möglichkeit die, daß das in der Brustdrüse übliche Karzinoma solidum die mit heterotopen Plattenepithel ausgekleidete Zyste angreift, und zur arteigenen Krebsbildung, zur Kankroidbildung anregt.

Oder es könnte umgekehrt die krebsige Entartung der Zyste das Primäre und die Beeinflussung des Drüsenepithels das Sekundäre sein.

Wenn wir die obigen Möglichkeiten zur Erklärung der Entstehung unserer Geschwulst heranziehen wollen, so stoßen wir, was die Deutung der Uebergangsbilder betrifft, auf große Schwierigkeiten. Wir sehen hier indifferente Zellkomplexe, die sich bald zu drüsenähnlichem Epithel, bald in der Richtung der Plattenepithelzellen differenzieren. Es ist wenig wahrscheinlich, daß solche Bilder beim Zusammentreffen von schon ausgebildeten Plattenepithelzellen und Zylinderzellen entstehen sollen.

Nach Herxheimer kommen nun folgende 4 Möglichkeiten für die Entstehung heterologer Kankroide und Adenokankroide in Frage:

1. Ueberwachsen von Plattenepithel benachbarter Regionen auf die Zylinderepithel tragende Schleimhaut.
2. Versprengte Plattenepithelkeime.
3. Echte Metaplasie.
4. Fähigkeit der entodermalen Zylinderepithelien des katabiotischen Vorganges der Verhornung.

Nochimowski führt als 5. Punkt die Möglichkeit an, daß die Adenokankroide aus Epithelkeimen entstehen, die noch so undifferenziert sind, daß sich aus ihnen verschiedene Epithelarten entwickeln

können. Da diese Möglichkeit der Erklärung einer metaplastischen Entstehung nahekommt, wird sie mit der Metaplasie zusammen besprochen werden.

Was den 1. Punkt betrifft, so besteht die Möglichkeit des Ueberwachsens von Plattenepithel nur für Organe, die solchen mit Plattenepithelbekleidung direkt benachbart sind. In Frage kommen also der Magen an der Kardia, das Rektum am Anus, der Uterus am äußeren Muttermund. Derartige Wucherungen von Plattenepithel kommen an den genannten Organen tatsächlich vor, und können sogar zur Karzinomentstehung führen. Wenn nun in solchen Fällen benachbarte Tumoren entstehen, so können diese durcheinanderwachsen und somit das Bild eines Adenokankroids zeigen. Für unseren Fall dürfte diese Möglichkeit wohl ausscheiden.

Als 2. Möglichkeit der Entstehung gibt Herxheimer die Entstehung aus versprengten Plattenepithelkeimen an. Eine derartige Plattenepithelversprengung kann an allen oben erwähnten Körperstellen vorkommen, aber auch an solchen Stellen, wo in frühen Stadien der Entwicklung zwei Organe, von denen das eine später mit Plattenepithel, das andere mit Zylinderepithel ausgestattet ist, noch zu einem Organ mit nur einem Epithel verschmolzen sind. Dies ist der Fall z. B. bei der Entwicklung von Trachea und Oesophagus, des Uterus und der Vagina, bei denen letztere vom gemeinsamen Epithel der Müllerschen Gänge abstammen.

Auch bei der Brustdrüse ist diese Möglichkeit der Entstehung wahrscheinlich, da sie ein Abkömmling der Milchleisten genannten Epithelleisten ist, die aus denselben Ektodermzellen durch Einstülpung hervorgehen, wie die Epidermis der Haut. Diese Möglichkeit ist in unserem Falle denkbar. Das Kankroid könnte von einer embryonal abgesprengten Zellinsel, die nach Cohnheim oft die Grundlage der Geschwülste abgibt, ausgegangen sein, in der sich dann im Verlauf der Geschwulstentwicklung eine Zyste gebildet hätte.

Auch Schridde schließt sich dieser Theorie der embryonal versprengten Keime an, jedoch bleiben nach seiner Meinung die abgesprengten Zellen in einem indifferenten Stadium liegen und differenzieren sich erst im postembryonalen Leben weiter.

Herxheimer geht noch weiter, und schreibt in der Entwicklung stehengebliebenen indifferenten Zellkomplexen, die im normalen Verband in ihrer Differenzierung ausgeschaltet sind, die Fähigkeit zu, dieselben Wucherungen in verschiedenen Differenzierungsrichtungen einzugehen wie abgesprengte Zellen. Er läßt im allgemeinen auch die Möglichkeit einer Metaplasie zu, jedoch nur an solchen Zellen, die an Grenzgebieten der beiden Epithelarten liegen, wo nach seiner Meinung Zellen zu finden sein sollen, die entwicklungsgeschichtlich bedingte indifferente Stufen darstellen.

Bevor wir nun auf die Frage der Metaplasie eingehen, soll noch die als Punkt 4. angeführte von Weigert zur Erklärung heterologer Kankroide aufgestellte Hypothese erwähnt werden, die aber wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat. Danach sollen ausnahmsweise auch entodermale Zylinderepithelien des katabiotischen Vorganges der Verhornung fähig sein. Er setzt dafür latente, auch den entodermalen Zellen innewohnende Eigenschaften voraus. Dieser Vorgang soll durch innere Einflüsse bedingt sein, deren Natur gänzlich unbekannt ist. Schon Herxheimer hat diese Ansicht entschieden abgelehnt.

Zunächst ist von der Metaplasie die „Pseudometaplasie" (Lubarsch) zu trennen. Hier handelt es sich um Zellen, die infolge mechanischer Momente, veränderten Raumverhältnissen, Druck oder Zug wohl ihre äußere Form ändern, ihre spezifische Struktur jedoch beibehalten. Wenn z. B. in einer mit zylindrischem Epithel ausgekleideten Zyste der Innendruck steigt, können sich infolge dieser mechanischen Einwirkung die Zylinderzellen derart abplatten, daß sie äußerlich dem Plattenepithel fast völlig gleichen; eine solche abgeplattete Zelle wird jedoch niemals die spezifischen Funktionen eines Plattenepithels, Stachel- und Riffzellenbildung oder gar Hornproduktion annehmen können. Dieser Vorgang wird als „histologische Akkommodation" bezeichnet.

Man unterscheidet weiter eine direkte und eine indirekte Metaplasie. Eine direkte Metaplasie, bei der sich also fertig ausdifferenzierte Zellen in eine andere Zellform umwandeln sollen, kann für uns nicht in Betracht kommen. Es kommt nur die indirekte Metaplasie in Frage, bei der das fertig ausdifferenzierte Gewebe zerstört wird, und bei der Entwicklung eines neuen Gewebes ein andersartiges Gewebe entsteht.

Lubarsch definiert den Vorgang der Metaplasie als die „Umwandlung oder den Ersatz spezifischer Zell- oder Gewebsstruktur durch andersartige ebenfalls bestimmt differenzierte, vom gleichartigen Gewebe gebildete Struktur".

Die Metaplasie nach Lubarsch vollzieht sich also nicht an voll-differenzierten Zellen, sondern geht von den sich neubildenden weniger differenzierten Zellen aus, die dann die neue Struktur annehmen. Lubarsch betont ausdrücklich, daß „die metaplastischen Vorgänge immer mit neoplastischen verbunden" seien, und bezeichnet diesen Vorgang auch als „Wucherung mit Umdifferenzierung".

Aehnlich erklärt auch Schridde das Auftreten heterologen Plattenepithels und bezeichnet dies als „indirekte Metaplasie".

Auch Jaffé und Leicher glauben im Anschluß an diese Definition, daß man von einer „Entdifferenzierung der fertigen Zellen wird absehen müssen, und vielmehr annehmen muß, daß die jugendlichen Zellen, die Mutterzellen der Wucherung, noch verschiedene

Differenzierungspotenzen enthalten, und damit die Möglichkeit einer Ausdifferenzierung in anderer Richtung gegeben ist.

Daß also bei all den Vorgängen, die als Metaplasie bezeichnet werden, die fertig ausdifferenzierten Zellen verschwinden und bei der Entwicklung jugendliche Zellen auftreten, die sich dann in anderer Richtung weiterdifferenzieren, zeigen die Beobachtungen Schriddes am Oesophagus, wonach sich Entodermzellen nach zwei Richtungen hin entwickeln können.

Epithelmetaplasien sind keineswegs nur in der Geschwulstpathologie zu finden, sondern in ausgedehntem Maße auch bei anderen Vorgängen, insbesondere bei entzündlichen. Wir wissen, daß die Bronchialschleimhaut u. a. bei Influenza (Askanazy), bei tuberkulösen (Griffini) und syphilitischen (Ziegler) Ulzerationen bei der „senilen Säbelscheidentrachea" (Simmonds) derartige Umwandlungen eingeht.

Wir wissen ferner, daß die Uterusschleimhaut u. a. bei der chronischen Endometritis (Zeller u. a.), an Uteruspolypen (Kaufmann) in Plattenepithel metaplasiert. Kawamura erwähnt einen Fall von Epithelmetaplasie ohne Krebs am Ductus Wirsungianus bei Distomiasis hepatis. Hierher gehört auch die häufige Umwandlung des Uebergangsepithels des Harnapparates in Plattenepithel, besonders in der Harnblase bei chronischen Entzündungen (Lubarsch), bei Ectopia vesicae (Störk und Zuckerkandl), in den Nierenbecken und Ureteren bei chronischen Entzündungen, bei Gonnorhoe. Kankroide werden hier seltener gefunden. (Lubarsch.)

Stöhr wies auf Epithelveränderungen der Ausführungsgänge der Mamma in der Schwangerschaft hin, und führte dieselben auf Regenerationserscheinungen zurück. Allerdings trifft man in den Ausführungsgängen der Mamma nicht selten ohne Schwangerschaft statt Zylinderepithel ein geschichtetes Plattenepithel an.

Auch auf experimentellem Wege gelang es, an Tieren metaplastische Veränderungen von Zylinder- und Drüsenepithelien in Plattenepithel und sogar Tumoren mit malignem Wachstum hervorzurufen.

Fischer-Wasels gelang es, durch Injection von Scharlachöl in die Mamma Plattenepithelbildungen zu erzeugen.

Lubarsch erzeugte inselförmige verhornende Plattenepithelbildung in der Harnblase von Kaninchen durch chronische Reizung. Desgleichen Kawamura in der Luftröhre von Hunden und Kaninchen. Und andere Beispiele mehr.

Der Befund von Lubarsch, der in einem großen Prozentsatz von Individuen mit heterotopen Epithelwucherungen auch Karzinome fand, spricht dafür, daß der heterotopen Tumorbildung metaplastische Vorgänge vorausgehen. Diese Umwandlung des Zylinderepithels in Plattenepithel kann schon während der embryonalen

Entwicklung erfolgt sein, oder sie ist erst postfetal z. B. durch chronische Entzündungen entstanden.

Watsuji hat in vier Fällen erwiesen, daß derartige bei chronischen Prozessen in Regeneration befindliche Epithelien die Grundlage zu atypischen Epithelwucherungen abgeben können.

Nach Nochimowski sollen nun auch Keime von undifferenzierten Zellen die Möglichkeit haben, in weiterer Entwicklung sich nach verschiedenen Richtungen hin zu differenzieren, so daß sowohl ausdifferenzierte verschiedene Epithelarten oder aber Tumoren sich entwickeln können, welche sich aus verschiedenen Epithelformen zusammensetzen.

Was nun die Entstehung von Adenokankroiden betrifft, so müssen wir also annehmen, daß ähnliche Vorgänge wie bei der Metaplasie maßgebend beteiligt sind. Dabei scheint die Entstehung von echten Adenokankroiden aus einem indifferenten Epithel wahrscheinlich, welches pluripotent ist und sich nach zwei Richtungen hin ausdifferenziert. Dafür sprechen die allenthalben zu findenden fließenden Uebergänge und Zwischenformen zwischen den beiden Epithelarten. (Borst.)

Es ist natürlich nicht möglich, hier nach dem histologischen Bild eine sichere Entscheidung zu treffen, da wir bei unseren Untersuchungen den Zellen nicht ansehen können, auf welche Weise sie entstanden sind.

Für unseren Fall scheint eine Metaplasie im Sinne von Lubarsch wahrscheinlich; wenn auch die beschriebenen Uebergangsbilder nicht unbedingt beweisend dafür sind, so lassen sie doch sehr stark daran denken.

Es wäre möglich, daß die Ausgedehnten entzündlichen Prozesse im Gebiet der Neubildung die Veranlassung zu einer „Regeneration mit Umdifferenzierung" (Borst) gegeben haben, an die sich dann die Bildung der ortsfremden Krebsteile anschloß.

Es ist aber nicht einmal notwendig, derartige Vorgänge zur Erklärung heranzuziehen. In den Krebszellen mit ihrer erhöhten Wachtstumsenergie sind metaplastische Vorgänge durchaus denkbar. Bei der stetigen Neubildung von jungen Zellen, die dabei vielfach entdifferenziert werden, kann diese Entdifferenzierung sehr wohl soweit fortschreiten, daß eine ganz indifferente Stufe erreicht wird, aus der sich dann ein ortsfremdes Epithel entwickeln kann, das zur Tumorbildung führt.

Literaturverzeichnis.

Boedecker, F.: Z. Krebsforschung 24 (1926).

Borst, M.: in Lehrb. d. path. Anat. v. Aschoff 1, (1923).

Borst, M.: Allg. Path. d. malign. Geschwülste, Leipzig 1924.

Calderara, A.: Virchows Archiv 200 (1910).

Deetz, B.: Virchows Archiv 164 (1901).

Fehr, A.: Z. Krebsforschung 32 (1930).

Fischer-Wasels: Henke u. Lubarsch, Handb. spez. path. Anat. u. Histol. Band 7, Berlin 1931.

Herxheimer: Beitr. path. Anat. 41.

Jaffé, R. u. Leicher: Path. d. oberen Luft- u. Speisewege 1931.

Kaufmann: Lehrb. d. spez. path. Anat. 1907.

Kawamura: Virchows Archiv 203, (1911).

Loeb, P. W.: Frankf. Z. Path. 25, (1921).

Lubarsch: Verhandlg. dtsch. Ges. Path. 1906.

Mönkeberg, J. G.: Virchows Archiv 169, (1902).

Nochimowski, J.: Frankf. Z. Path. 44, Heft 3.

Plenge, C.: Virchows Archiv 264, (1927).

Ribbert: Geschwulstlehre 1914.

Schridde: Virchows Archiv 138.

Schultz-Brauns: Henke u. Lubarsch, Handb. spez. path. Anat. Bd. 7, Berlin 1931.

Simmonds: Zbl. Path. 22, (1911).

Störk u. Zuckerkandl: Z. Urol. 1, (1907).

Ziegler: Lehrb. spez. path. Anat.

Lebenslauf.

Als Sohn des Kaufmanns Johann Bollinger und seiner Ehefrau Rosa Bollinger, geb. Kögel, bin ich am 5. August 1910 zu Ulm a. D. geboren. Ich besuchte dort das Realgymnasium und bestand im März 1928 die Reifeprüfung. Im Frühjahr 1928 begann ich das Studium der Medizin. Zwei Semester verbrachte ich in München, eines in Greifswald, und legte nach Schluß des fünften in Bonn die ärztliche Vorprüfung ab. Dann studierte ich in Berlin, in Innsbruck und in München. Am 21. Dezember 1933 legte ich in München das medizinische Staatsexamen ab.

Als Medizinalpraktikant war ich bisher am Pathologischen Institut der Universität München tätig.